

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **61263995 A**(43) Date of publication of application: **21.11.86**

(51) Int. Cl

**C07H 19/06**  
**// A61K 31/70**
(21) Application number: **60105647**(71) Applicant: **TAKEDA CHEM IND LTD**(22) Date of filing: **16.05.85**(72) Inventor: **HATANAKA CHITOSHI**  
**KAWAKAMI YOSHIYUKI****(54) PRODUCTION OF CYTOSINE NUCLEOSIDE****(57) Abstract:**

**PURPOSE:** To obtain the titled compound useful as a medicine or its synthetic intermediate, in high yield, by reacting uridine with a hexaalkyldisilazane and an acid amide in a closed vessel, thereby carrying out the amination of the 4-site of uridine under low pressure at a stroke.

**CONSTITUTION:** The objective compound can be produced by reacting (A) uridine which may be protected at the OH group with (B) a hexaalkyldisilazane [preferably the compound of formula ( $R^1$  is alkyl), especially hexamethyldisilazane and (C) an acid amide {e.g. the compound of formula  $R^2CONHR^3$  [ $R^2$  and  $R^3$  are H, (substituted) alkyl, aralkyl, aryl or alkenyl], e.g. acetamide, etc.} in a closed vessel preferably at 90W170°C and 1W25kg/cm<sup>2</sup> pressure, and if necessary, removing the protecting group. The amounts of the components B and C are 2W10mol and 0.1W3mol per 1mol of the component A, respectively.

COPYRIGHT: (C)1986,JPO&amp;Japio



## ⑫ 公開特許公報(A)

昭61-263995

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986)11月21日

C 07 H 19/06  
// A 61 K 31/70

6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 シトシンヌクレオシド類の製造法

⑯ 特 願 昭60-105647

⑰ 出 願 昭60(1985)5月16日

⑱ 発 明 者 畑 中 千 年 長岡京市竹の台3番地

⑲ 発 明 者 川 上 好 之 奈良市鶴舞東町1番64-507

⑳ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地

㉑ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

## 明 細 書

## 1. 発明の名称

シトシンヌクレオシド類の製造法

## 2. 特許請求の範囲

水酸基が保護されていてもよいウリジンにヘキサアルキルジシラザンおよび酸アミドを密閉反応器中で反応させ、所望により保護基を除去することを特徴とするシトシンヌクレオシド類の製造法。

## 3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、医薬もしくはその合成中間体として有用なシトシンヌクレオシド類の新規製造法に関する。

従来の技術

シトシンヌクレオシド類は、核酸を構成する主要成分であるばかりでなく、医薬もしくはその合成中間体として有用な化合物である。とりわけシチジンは、現在医薬として用いられているシチジン-ニリン酸コリン(一般名シチコリン)の合成

原料として重要である。

一般にシトシンヌクレオシド類は、微生物による直接発酵などにより入手可能なウリジン類から合成される場合が多い。

フオックス等は、ウリジンの糖部分の遊離水酸基をアシル化し、保護されたウリジンを五硫化リンで4-チオ誘導体とし、さらにチオエーテルに変じた後にアンモニアあるいは1級又は2級アミンと反応させてシチジン類を得ている[「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサィエティ」(Journal of the American Chemical Society)81巻, 171頁(1959年)][従来法1]。また、ヘルムート・フォルブリュッケンらは、ウリジンの4位及び糖部分の水酸基をヘキサメチルジシラザンと触媒量の8級塩基とでトリアルキルシリル化し、アンモニア又はアミンとの反応を同一系内で行なってシチジン類を得ている[特開昭47-42681号公報、「リービヒ・アナーレン・デル・ヘミー」(Liebig's Annalen der Chemie)1975, 988頁][従来法2]。

しかしながら、上記従来法1は多くの工程と煩雑な操作を必要とするために、また従来法2は同一系内での反応が可能ではあるが反応の進行がきわめて遅く長時間を要するために、いずれも工業的に満足しうるものではなかった。

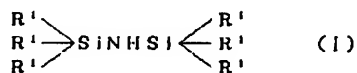
#### 発明が解決しようとする問題点

本発明は、上記従来技術における欠点を克服した工業的に有利なシトシンヌクレオシド類の製造法を提供するものである。

#### 問題を解決するための手段

本発明は、水酸基が保護されていてもよいウリジンにヘキサアルキルジシラザンおよび酸アミドを密閉反応器中で反応させ、所望により保護基を除去することを特徴とするシトシンヌクレオシド類の製造法である。

本発明におけるヘキサアルキルジシラザンとしては、式



-3-

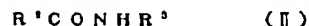
ーブトキシ、tert-ブトキシなどの低級アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンがあげられる。かかる置換基の数は1個に限定されず、置換される基によっては2～数個の同一または相異なる置換基を有していてもよい。

上記一般式(II)中、 $R^2$ および $R^3$ で示される置換基を有していてもよいアラルキル基としては、たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチルなどがあげられる。芳香核の置換基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどの低級アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンなどがあげられる。

$R^2$ 、 $R^3$ で示される置換基を有していてもよいアリール基としては、たとえばフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、ピフェニル、アントリルなどがあげられる。置換基としては、前述のアラルキル基の項であげたものがあげられる。その数は1個に限定されず、置換される基によっては2～数個の同一または相

[式中、 $R^1$ は低級アルキル基]で表わされるものが好都合に用いられ、当該式(I)における $R^1$ としての低級アルキル基は、たとえばメチル、エチルなどのいずれでもよい。とりわけヘキサメチルジシラザンが有利に使用される。

一方、酸アミドとしては、たとえば式



[式中、 $R^2$ および $R^3$ は、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アラルキル基、アリール基またはアルケニル基を示す]で表わされるものが好都合に使用される。

上記式(II)において $R^2$ 、 $R^3$ で示される置換基を有していてもよいアルキル基は炭素数が1～8の直鎖または分枝状のものいずれでもよく、たとえばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどがあげられる。これらのアルキル基の置換基としては、たとえばメトキシ、エトキシ、 $n$ -プロポキシ、イソプロポキシ、 $n$ -ブトキシ、イソブトキシ、sec

-4-

異なる置換基を有していてもよい。

上記一般式(II)中、 $R^2$ および $R^3$ で示される置換基を有していてもよいアルケニル基としては、たとえば直鎖状または分枝状の炭素数2～6の低級アルケニルがよく、たとえばビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチリル、2-ブテニル、3-ブテニルなどがあげられる。置換基としては、たとえばフェニル、炭素数が1～5の低級アルキル基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲンがあげられる。

一方、ウリジンは、その糖部分の水酸基が保護されていてもよい。この保護基は、糖の水酸基を保護しうるものであればいずれでもよく、たとえばカルボン酸由来のアシル基(たとえば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどの低級アルカノイルまたはベンゾイルなど)やイソ低級アルキリデン基(たとえばイソプリデン基)などが挙げられる。

本発明の方法においては、上記ウリジンにヘキサアルキルジシラザンおよび酸アミドが密閉反応

器中で反応せられる。この反応は無溶媒あるいは有機溶媒の存在下のいずれでも行なわれる。有機溶媒としてはアルコール類等のようにヘキサアルキルジシラザンと反応するもの以外ならいずれでも良く、反応開始時に反応に関与する化合物がすべて溶解している必要はない。具体的にはアセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メチレンクロリド、エチレンクロリド、クロロホルム、ピリジン、酢酸エチル、アセトン、ジメチルアセトアミドなどあるいはこれらを任意の割合で混合した溶媒などがあげられる。またヘキサアルキルジシラザンを溶媒としても用いることが出来る。

ヘキサアルキルジシラザンはウリジンの1~20倍モル、好ましくは2~10倍モル程度、アミド化合物は触媒量でよく、ウリジンの0.01モル倍~10モル倍、好ましくは0.1~3モル倍程度が用いられる。なお、ヘキサアルキルジシラザンの使用量はウリジンの遊離水酸基の数およびアミド化合物の使用量との関係において適宜決められる。

反応温度は50~250℃、好ましくは90~170℃程

-7-

法を適宜選択することができる。たとえば、保護基がカルボン酸由来アシル基の場合は、公知のアルカリによる加水分解法[たとえば、「ジャーナルオブジアメリカンケミカルソサイエティ」第79巻、5080頁(1957年)参照]またはこれに準じる方法により、当該保護基を除去して無置換のシトシンヌクレオシドすなわちシチジンを製造することができる。この場合、保護基を有するシトシンヌクレオシドは、精製する必要はなく、反応生成液そのものもしくは粗製品をアルカリ処理するのが好都合である。

かくして生成されるシトシンヌクレオシド類は、通常の分離、精製手段たとえば再結晶、吸着ならびにイオン交換カラムクロマトグラフィーなどにより容易に分離、精製することができる。

#### 実施例

以下に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

#### 実施例1

度で、攪拌、静置のいずれで反応を行なってもよいが、攪拌を行なった方が収率の著しい向上が見込める。反応圧力は、1~100kg/cm<sup>2</sup>、好ましくは1~25kg/cm<sup>2</sup>程度である。

本反応においては、まず、ヘキサアルキルジシラザンとアミド化合物との反応によってアミド化合物のN、Oの両方がトリアルキルシリル化された化合物、あるいはNのみがトリアルキルシリル化された化合物が生成し、これらの活性中間体によってウリジンの4位のトリアルキルシリル化が進行し、トリアルキルシリル化されたウリジンはヘキサメチルジシラザンとアミド化合物との反応により副生したアンモニアによって4位のアミノ化が進行するものであり、特に4位の1級アミノ化に副生するアンモニアを有効に利用すると同時に低圧での反応が可能であり、工業的見地から有利である。

かくして生成されるシトシンヌクレオシドは、所望により保護基を除去してもよい。この保護基除去処理は、保護基の種類に応じて自公知の方

-8-

ウリジン33.2g(0.136モル)、アセトアミド16.1g(0.27モル)、ヘキサメチルジシラザン170ml(0.82モル)の混合物をオートクレーブ中135~140℃で20時間攪拌する(圧力を8.0kg/cm<sup>2</sup>に調節)。反応液を取り出し、減圧濃縮する。残渣をメタノール100mlに溶解し(この一部を高速度液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件に於けるシチジンの生成率が85.7%であることを確認)、冷後析出した結晶をろ取する。粗結晶を水20mlに溶解し、メタノール80mlを加え、冷却する。析出したシチジンの結晶をろ取し、冷メタノールで洗浄し、乾燥する。収量 25.1g(理論量の75.5%)

融点 228℃(分解)

元素分析 C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>

計算値: C, 44.44; H, 5.39; N, 17.28

実測値: C, 44.23; H, 5.27; N, 17.31

#### 実施例2

ウリジン19.5g(0.08モル)とヘキサメチルジシラザン92ml(0.44モル)とアセトアミド4.7g(0.08モル)とをオートクレーブ中130~135℃で20時間

攪拌する(最高圧力 $12.0\text{kg/cm}^2$ )。反応液を取り出し、減圧濃縮する。濃縮残渣を水 $250\text{ml}$ に溶解し(この一部を高速液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件でのシチジンの生成率が $86.8\%$ であることを確認)、強酸性カチオン交換樹脂(アンパーライト1R-120B) $120\text{ml}$ のカラムに流す。カラムを水 $400\text{ml}$ で洗浄した後、2規定アンモニア水 $520\text{ml}$ でシチジンを溶出し、溶出液を濃縮乾固する。残渣にメタノール $80\text{ml}$ を加えて加熱溶解し、冷後析出したシチジンの結晶をろ取して乾燥する。

収量  $15.8\text{g}$ (理論量の $80.8\%$ )

融点  $229^\circ\text{C}$ (分解)

元素分析  $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$

計算値: C,  $44.44$ ; H,  $5.39$ ; N,  $17.28$

実測値: C,  $44.49$ ; H,  $5.21$ ; N,  $17.09$

#### 実施例 3

ウリジン $19.5\text{g}$ ( $0.08\text{mol}$ )とヘキサメチルジシラザン $92\text{ml}$ ( $0.44\text{mol}$ )とアセトアミド $7.1\text{g}$ ( $0.12\text{mol}$ )とをオートクレーブ中 $135\sim 140^\circ\text{C}$ で18時間攪拌する(圧力を $10\text{kg/cm}^2$ に調整)。反応液を減圧

-11-

ウリジン $19.5\text{g}$ ( $0.08\text{mol}$ )とヘキサメチルジシラザン $92\text{ml}$ ( $0.44\text{mol}$ )とプロピオン酸アミド $8.8\text{g}$ ( $0.12\text{mol}$ )とをオートクレーブ中 $135\sim 140^\circ\text{C}$ で20時間加熱攪拌する。反応液を取り出し、水を加え、この一部を高速液体クロマトグラフィーで定量して本反応条件に於けるシチジンの生成率が $84.8\%$ であることを確認した。

#### 実施例 7

ウリジン $29.4\text{g}$ ( $0.12\text{mol}$ )とヘキサメチルジシラザン $152\text{ml}$ ( $0.72\text{mol}$ )とギ酸アミド $9.6\text{g}$ ( $0.24\text{mol}$ )とをオートクレーブに仕込み $130\sim 135^\circ\text{C}$ で18時間攪拌した。反応液を取り出して減圧濃縮し、残渣に水 $200\text{ml}$ を加え塩化メチレン $100\text{ml}$ で洗浄する。水層(この一部について高速液体クロマトグラフィーでシチジンの定量を行ないシチジンの生成率が $84.2\%$ であることを確認した。)に活性炭 $1\text{g}$ を加えて攪拌した後活性炭をろ去する。ろ液を減圧濃縮して乾固し、残渣に水 $15\text{ml}$ とメタノール $60\text{ml}$ を加えて加熱溶解し、冷後析出したシチジンの結晶をろ取する。

-12-

濃縮し、残渣を水に溶かしてこの一部を高速液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件に於いてシチジンが $81.1\%$ 生成していることを確認した。

#### 実施例 4

ウリジン $19.5\text{g}$ ( $0.08\text{mol}$ )とヘキサメチルジシラザン $66.5\text{ml}$ ( $0.32\text{mol}$ )とアセトアミド $2.4\text{g}$ ( $0.04\text{mol}$ )とをオートクレーブ中 $130\sim 140^\circ\text{C}$ で20時間攪拌する(圧力を $10\text{kg/cm}^2$ に調整)。反応液を減圧濃縮し、残渣を水に溶かしてこの一部を高速液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件に於いてシチジンが $82.5\%$ 生成していることを確認した。

#### 実施例 5

ウリジン $147\text{mg}$ ( $0.6\text{ミリモル}$ )とヘキサメチルジシラザン $0.7\text{ml}$ ( $3.3\text{ミリモル}$ )とアセトアミド $53\text{mg}$ ( $0.9\text{ミリモル}$ )とをボンベンロールに入れ、封管して $140\sim 150^\circ\text{C}$ で13時間加熱する。反応液を取り出し、水を加え、この一部を高速液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件に於けるシチジンの生成率が $66.1\%$ であることを確認した。

#### 実施例 6

収量  $21.5\text{g}$ (理論量の $73.2\%$ )

#### 実施例 8

ウリジン $147\text{mg}$ ( $0.6\text{ミリモル}$ )とヘキサメチルジシラザン $0.7\text{ml}$ ( $3.3\text{ミリモル}$ )と安息香酸アミド $109\text{mg}$ ( $0.9\text{ミリモル}$ )とをボンベンロールに入れ、封管して $140\sim 150^\circ\text{C}$ で20時間加熱する。反応液を取り出し、水を加えてこの一部を高速液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件に於けるシチジンの生成率が $30.4\%$ であることを確認した。

#### 実施例 9

ウリジン $147\text{mg}$ ( $0.6\text{ミリモル}$ )とヘキサメチルジシラザン $0.7\text{ml}$ ( $3.3\text{ミリモル}$ )とフェニル酢酸アミド $122\text{mg}$ ( $0.9\text{ミリモル}$ )とをボンベンロールに入れ、封管して $140\sim 150^\circ\text{C}$ で20時間加熱する。反応液を取り出し、水を加えてこの一部を高速液体クロマトグラフィーで定量し、本反応条件に於けるシチジンの生成率が $54.5\%$ であることを確認した。

#### 実施例 10

ウリジン $147\text{mg}$ ( $0.6\text{ミリモル}$ )とヘキサメチルジシラザン $0.7\text{ml}$ ( $3.3\text{ミリモル}$ )とn-古草酸アミド $9$

-14-

ing(0.8ミリモル)とをボンベンロールに入れ、封  
管して140~150℃で20時間加熱する。反応液を取  
り出し、水を加えてこの一部を高速液体クロマト  
グラフィーで定価し、本反応条件に於いてシチジ  
ンが59.1%生成していることを確認した。

#### 実施例11

ウリジン60g(0.246モル)、アセトン1.82、アンバ  
ーリスト-15 20gおよびモレキュラーシーブス3  
A 50gの混合物を30~35℃で4時間攪拌する。不  
溶物をろ去し、ろ液を濃縮乾固する。残渣をメタ  
ノール220mlに熱時溶解した後冷所に一夜放置す  
る。析出した2',3'-O-イソプロピリデンウ  
リジンの結晶をろ取し、少量の冷メタノールで洗  
浄する。

収量 63g(理論量の90.5%)

融点 163~164℃

元素分析  $C_{17}H_{18}N_2O_6$ 。

計算値: C, 50.10; H, 5.67; N, 9.85

実測値: C, 50.69; H, 5.75; N, 9.84

かくして得られた2',3'-O-イソプロピリデ

ンウリジン22.7g(0.08モル)とアセトアミド7.1g(0  
.12モル)とヘキサメチルジシラザン67ml(0.32モ  
ル)およびアセトニトリル40mlの混合物をオート  
クレーブに仕込み135~140℃で20時間攪拌する(内  
圧9.0kg/cm<sup>2</sup>)。冷後反応液を濃縮乾固し、残渣を  
メタノール50mlに溶解し、これに酢酸エチル80ml  
を加える。冷却下に15%(V/V)塩酸-メタノール  
溶液35gを滴下し、析出した結晶をろ取する。  
ここに得られた粗結晶をメタノール35mlと酢酸エ  
チル35mlの混液中で加熱攪拌する。冷後析出した  
2',3'-O-イソプロピリデンシチジン塩酸塩  
の結晶をろ取する。

収量 17.0g(理論量の74.8%)

融点 220℃(分解)

元素分析  $C_{17}H_{17}N_2O_6$ 。

計算値: C, 50.88; H, 6.05; N, 14.83

実測値: C, 50.59; H, 6.11; N, 14.65

#### 発明の効果

本発明によれば、水酸基が保護されていてもよ  
いウリジンにヘキサアルキルジシラザンおよび酸

-15-

アミドを密閉反応器中で反応させることにより、  
同一系内において低圧で一気にウリジンの4-位  
のアミノ化が進行し、シトシンヌクレオシド類を  
高収率で製造することができる。

代理人 井理士 天 井 作 次



-16-